

İki Nedeni Bilinmeyen Ateş Olgusunda Kikuchi-Fujimoto Hastalığı

Kikuchi-Fujimoto Disease in Two Cases of Fever of Unknown Origin

Müge Ayhan, Gülden Yılmaz, Kemal Osman Memikoğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Ankara.

Kikuchi-Fujimoto Hastalığı (KFH); benign, çoğunlukla kendini sınırlayan, servikal lenfadenopati, ılımlı ateş ve gece terlemesi ile karakterize bir durumdur. Sıklıkla 40 yaşın altındaki genç yetişkinleri etkilemektedir. Etiyolojisi halen tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte çeşitli mikroorganizmalar tarafından (Herpesvirüsler, özellikle Epstein Barr Virus) tetiklenen bir hiperimmün reaksiyon olduğu düşünülmektedir. KFH; nedeni bilinmeyen ateş ve lenfadenopati varlığında akılda tutulması gereken, diğer etiyolojik ajanların ekarte edilmesi sonrası patoloji ile tanı konabilen bir hastalıktır. Burada da hastanemize lenfadenopati ve ateş ile başvuran ve patoloji sonucu ile KFH tanısı alan 2 vaka sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: *Nekrotizan lenfadenit, Kikuchi Fujimoto Hastalığı, Nedeni bilinmeyen ateş*

Kikuchi-Fujimoto disease (KFD) is a benign, usually self-limiting disorder, which is characterized with cervical lymphadenopathy, moderate fever and night sweats. It usually affects young adults under the age of 40. Etiology is still unclear but it's thought to be a hyperimmune reaction, induced by several microorganisms (Herpesviruses, especially Epstein Barr Virus). KFD is a rare disease, which should be kept in mind in the case of fever of unknown origin with lymphadenopathy after excluding other etiologic agents. Here we report 2 cases presented to our hospital with lymphadenopathy and fever and diagnosed as KFD.

Key Words: *Necrotizing lymphadenitis, Kikuchi Fujimoto Disease, Fever of Unknown Origin*

Kikuchi-Fujimoto hastalığı (KFH) ilk kez 1972 yılında Kikuchi ve Fujimoto tarafından tanımlanmıştır (1,2). Benign ve çoğunlukla kendini sınırlayan bir hastalık olup belirgin olarak genç erişkin yaştaki kadınları etkilemektedir. Ateşe servikal lenf nodu büyümesi eşlik etmekte zaman zaman da sistemik bulgular görülebilmektedir (3). Çoğu olgu sunumu şeklinde birçok yayın olmasına rağmen patogenezi halen tam olarak anlaşılamamıştır (4). Sıklıkla çeşitli mikroorganizmalar (özellikle virüsler; EBV, herpes virüsleri) tarafından indüklenen bir hiperimmün reaksiyon olarak düşünülmektedir (5-8).

Bu olgu sunumunun amacı, nedeni bilinmeyen ateş ve lenfadenopati ile başvuran bir hastada, nadir görülen-

sine rağmen KFH'nin da akılda tutulmasının önemini vurgulamaktır.

OLGU 1

Yaklaşık 7 yıl önce memede fibroadenom nedeni ile opere edilen 44 yaşında bayan hasta; 1.5 aydır devam eden sağ koltuk altında şişlik ve ateş şikayeti ile kliniğimize kabul edildi. Hastanın klinikteki izleminde maksimum 37.8 °C ateşi ile birlikte sağ aksiler bölgede 1 x 1 cm ve sağ klavikula önünde ise 0,5 x 0,5 cm boyutlarında birer adet hareketli, ağrısız lenfadenopatisi tespit edildi. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde tam kan ve biyokimya tetkikleri normal olarak izlenirken eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 61mm/saat, CRP'si ise 23,4 mg/dl olarak saptandı. Hastanın kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı. Yapılan

Geliş Tarihi : 08.12.2011 • Kabul Tarihi: 05.06.2012

Dr. Müge Ayhan
A.Ü.T.F İbn-i Sina Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği
4.kat B Blok
Tel: 508 29 37
E-posta: dr.mugeayhan@hotmail.com

serolojik incelemelerde; EBV VCA Ig G, Anti Toxoplasma IgG, Anti Rubella Ig G, Anti CMV Ig G pozitif tespit edildi. Otoimmün (Anti ds DNA, ANA, ENA Ss B, ENA sm, ENA RNP, ENA SCL-70, ENA Jo - 1) ve tümör markerlarının tümü (CEA, CA 15,3) negatif olarak saptandı. Torakoabdominopelvik BT'de sağ aksiller bölgede ve sağ klavikula önünde izlenen lenfadenopati dışında patoloji saptanmadı. Hastanın sağ aksiller bölgeden yapılan eksizyonel lenf nodu biyopsisinin histopatolojik incelemesinde; nekrotik ve/veya apopitotik hücre gruplarının komşuluğunda, polimorfik görünümde immunoblast, küçük boyutlu lenfosit, histiyositik hücre ve plazma hücrelerinden meydana gelen lenfoid hücre popülasyonu izlendi. Geniş şeffaf sitoplazmalı katlantılı nükleuslu histiyosit görünümündeki hücrelerin yer yer daha solid tabakalar meydana getirdiği raporlandı. Hastanın biyopsi sonucu klinik bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde hastaya Kikuchi Fujimoto Hastalığı tanısı konuldu. Ateşi ve lenfadenopatisi kendiliğinden gerileyen hasta şikayeti olduğunda başvurmak üzere taburcu edildi.

OLGU 2

31 yaşında erkek hasta, 7 yıldır aralıklı olarak devam eden ateş yüksekliği ve servikal lenfadenopati şikayetleriyle kliniğimize başvurdu. İlk şikayetleri ile başvurduğunda yapılan lenf nodu biyopsisi akut nekrotizan lenfadenit olarak raporlanmış ve amoksisilin-klavulonat tedavisi verilmiş. Ancak hastanın; üşüme ve titreme ile 39.5°C'yi bulan ateş ve lenfadenopati şikayetleri 1,5 yıl aralarla tekrar etmiş. En son olarak 2010 Ağustos ayında şikayetleri tekrarlayan hasta kliniğimize ateş ve lenfadenopati etiyojisi araştırılmak üzere kabul edildi. Yapılan fizik muayenede; boyunda sağ arka

servikal zincirde multipl 1x1 cm boyutunda, sol ön ve arka servikal zincirlerde ise 1,5 x 1,5 cm boyutunda ağırlı lenfadenopatiler tespit edildi. Alınan kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı. Yapılan rutin tetkiklerinde; lökosit sayısı 3.000/mm³, ESH 46mm/saat ve CRP'si 127 mg/dl olarak izlendi. Serolojik incelemelerde; EBV VCA Ig G, Anti Toxoplasma Ig G ve Anti CMV Ig G pozitifliği saptanıp, Brucella tüp agglutinasyon ve Francisella tularensis mikrohemaglutinasyon testleri negatif olarak değerlendirildi. PPD testi nonreaktif olarak izlenen hastanın otoimmün (ANA, ANCA profili, Anti ds DNA) markerları negatif olarak tespit edildi. Lenf nodu eksizyonel biyopsisi yapılarak 2003 yılındaki lenf nodu preparatları ile birlikte histopatolojik olarak değerlendirildi. Örneklerin hastanın klinik tablosu da göz önünde bulundurulduğunda histiyositik nekrotizan lenfadenitle (Kikuchi Lenfadeniti) uyumlu olduğu belirtildi. Antibiyotik tedavisi verilmeden şikayetleri gerileyen hasta 2 haftalık ateşsiz dönem sonrası taburcu edildi.

TARTIŞMA

Kikuchi-Fujimoto Hastalığı; özellikle servikal lenf nodlarını tutan, ateş ve gece terlemesi ile seyreden ve kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Ancak ilk vakamızda olduğu gibi aksiler, mezenterik, mediastinal, inguinal, iliak, çöliak ve peripankreatik lenf nodlarında da tutulum bildirilmektedir. Hastalığın karakteristik özellikleri; uzamış başka nedenle açıklanamayan ateş, boğaz ağrısı, terleme, kilo kaybı, artralji, myalji, servikal lenfadenopati ve splenomegalidir. Laboratuvar bulguları olarak lökopeni, transaminaz ve LDH yüksekliği, ve artmış sedimentasyon hızı görülebilmektedir (9).

Klinik seyir genellikle benign gidişlidir (10). Nonspesifik klinik belirti ve bulgularla seyretmesinden dolayı kesin tanı lenf nodu örnekleme ve histopatolojik inceleme gerektirmektedir (11). Ateş ve lenfadenopati ile başvuran iki olgumuzda da tanı diğer nedenler ekarte edildikten sonra lenf nodunun histopatolojik incelemesi ile konulabilmiştir.

Hastalığın ayırıcı tanısında; malign lenfoma, tüberküloz lenfadeniti, sistemik lupus eritematozus yer almakla birlikte genelde malign lenfomalar ile karışmaktadır (12). Patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır, ancak çeşitli antijenik uyarılarla ve otoimmün aracılı süreçlerle tetiklenen bir hiperimmün reaksiyon olduğu düşünülmektedir. Uzun zamandır viral ajanlarla ilişkili olduğu düşünülmese rağmen yapılan serolojik ve moleküler çalışmalarda viral etyoloji ispatlanamamıştır. Ancak hastalığın kendi kendini sınırlaması, antibiyotiklerle gerilememesi viral etyoloji olasılığını güçlendirmektedir (5,6,7,8). KFHDa nüks %3-4 gibi düşük oranlarda görülmektedir (10). Sunulan ikinci olguda; belirli aralıklarla tekrarlayan, kendini sınırlayan ve histopatolojik olarak ispatlanan ataklar görülmüştür. Olgumuzda da olduğu gibi KFHDa nüks ile de seyredebileceğinden ateş ve lenfadenopati tarifleyen hastalarda geçmişte benzer bir atak varlığı mutlaka sorgulanmalıdır.

Sonuç olarak KFHDa nedeni bilinmeyen ateş olgularında lenfadenopatinin de eşlik ettiği durumlarda mutlaka akıldan tutulmalıdır. Kimi zaman reaktif olduğu düşünülen lenf bezinden erken dönemde yapılan örnekleme ve histopatolojik inceleme erken tanıya yol gösterici olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytes: a clinicopathological study. *Acta Hematol Jpn* 1972;35: 379-380.
2. Fujimoto Y, Kozimo Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis: a new clinicopathologic entity. *Naika* 1972; 20: 20-27.
3. Adhikari RC, Sayami G, Lee MC, Basnet RB, Shrestha PK, Shrestha HG. Kikuchi-Fujimoto disease in Nepal: a study of 6 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 1345-8.
4. Hutchinson CB, Wang E. Kikuchi-Fujimoto Disease. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 289-293.
5. Stephan JL, Jeannoel P, Chanoz J, Gentil-Perret A. Epstein-Barr virus associated Kikuchi disease in two children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23(4):240-3.
6. Chiu CF, Chow KC, Lin TY. Virus infection in patients with histiocytic necrotizing lymphadenitis in Taiwan. Detection of Epstein Barr virus, type 1 human T-cell lymphotropic virus, and Parvovirus B19. *Am J Clin Pathol* 2000;113(6): 774-81.
7. Krueger GR, Huetter ML, Rojo J, Romero M, Cruz-Ortiz H. Human herpesviruses HHV-4 (EBV) and HHV-6 in Hodgkin's and Kikuchi's diseases and their relation to proliferation and apoptosis. *Anti-cancer Res* 2001; 21(3C): 2155-61.
8. Johnson LB, Pasumarthy A, Saravolatz LD, Parvovirus B19 infection presenting with necrotizing lymphadenitis. *Am J Med* 2003;114(4): 340-1.
9. Bosch X, Guilabert A. Kikuchi-Fujimoto disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2006 May 23;1(1):18.
10. Ramiraz AL, Johnson J, Murr AH. Kikuchi-Fujimoto's disease: An easily misdiagnosed clinical entity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125:651-653.
11. Sun-wing Tong TR, Chan OW, Lee K. Diagnosing Kikuchi Disease on fine needle aspiration biopsy: a retrospective study of 44 cases diagnosed by cytology and by histopathology. *Acta Cytologica* 2001; 45: 953-957.
12. Bosch X, Guilabert A, Miquel R, Campo E. Enigmatic Kikuchi -Fujimoto disease: a comprehensive review. *Am J Clin Pathol* 2004;122:141-152

